Con rispettosi saluti
M. Almagià

Dott. MARCO ALMAGIÀ

LE CONOSCENZE ATTUALI SUI TUMORI

derivate dai nuovi metodi di indagine

Estratto dagli *Atti della Società Italiana per il Progresso delle Scienze*
VII Riunione — Siena, settembre 1913

ROMA
TIPOGRAFIA NAZIONALE DI G. BERTERO E C.
Via Umbria
—
1914

Dott. MARCO ALMAGIÀ

LE CONOSCENZE ATTUALI SUI TUMORI

derivate dai nuovi metodi di indagine

Estratto dagli *Atti della Società Italiana per il Progresso delle Scienze*
VII Riunione — Siena, settembre 1913

ROMA
TIPOGRAFIA NAZIONALE DI G. BERTERO E C.
Via Umbria
—
1914

Le conoscenze attuali sui tumori, derivate dai nuovi metodi di indagine

Dott. MARCO ALMAGIÀ.

Per molti anni lo studio dei tumori è stato puramente anatomico e non si può disconoscere i vantaggi tratti dalla conoscenza della loro fine struttura istologica; intanto fu per merito delle ricerche del BICHAT, che si cessò dal considerare i tumori con l'antico concetto ippocratico, rimesso in vigore da GALENO, cioè come manifestazione conseguente a discrasia umorale; e furono i classici lavori del MUELLER, VIRCHOW, THIRSH e WALDEYER, che ci appresero come nulla vi sia di estraneo all'organismo nella struttura dei tumori, i cui elementi sono simili a quelli normali, embrionali e adulti, e che gli elementi cellulari dei tumori derivano sempre da eguali elementi cellulari preesistenti. Però troppe incognite permanevano di fronte al desiderio di approfondire le nozioni relative all'importante problema e si sentiva che la soluzione non poteva più venire dalla morfologia, che aveva dato tutto quanto poteva, ma era necessario rivolgersi ad altri metodi di indagine e più specialmente al metodo sperimentale. Il primo indirizzo verso di esso, fu dato dall'ormai famosa ricerca di HANAU, che dimostrò la trapiantabilità di tumori maligni del topo e del ratto in animali della stessa specie.

Il postulato che soltanto l'uomo di razza bianca fosse suscettibile allo sviluppo di tumori e che egli avesse trasportato la malattia a quelle razze che per effetto della civilizzazione erano venute a suo contatto e che anche da lui fosse stata trasmessa agli animali domestici, oggi è riconosciuto per non vero. Tutte le razze umane e tutti i vertebrati presentano disposizione per i tumori. Che tumori maligni potessero insorgere negli animali, nessuno ne dubitava, però si ammetteva che essi rappresentassero una rarità e i più tra i patologi disconoscevano la identità di essi con quelli dell'uomo. Oggi non si può non ammettere che i tumori maligni dell'uomo siano identici a quelli degli animali e che in molte classi la diffusione dei tumori non sia inferiore a quel che è nell'uomo. Però sappiamo anche che la predisposizione verso i tumori maligni è molto varia nelle diverse classi di animali e che certi speciali

tipi di tumori prevalgono talmente in determinate specie, da poter sembrare specifiche per esse; così è per il cancro nel topo e per il sarcoma nel ratto. Cercando di riassumere le ricerche che furono fatte di tumori nelle varie classi di animali, troviamo che scarsi sono i dati riferentisi alle scimmie, nelle quali furono descritti un carcinoma alveolare, un sarcoma ed un tumore adenomatoso. PETTIT descrisse un sarcoma della tiroide e un cancro della parotide in uno sciacallo; un cancro a epitelio piatto dell'utero in una gazzella; un sarcoma in un orso e un cancro della tiroide in un opossum. WELSCH descrisse tumori maligni in una leonessa e in una tigre. Nel bue e nelle vacche furono descritti vari tipi di tumori maligni e così pure nel maiale, nelle pecore, nelle capre. Una percentuale abbastanza elevata (0.046 %) di tumori maligni fu riscontrata nel cavallo, nel quale prevale il sarcoma melanotico. Nel gatto furono osservati tanto tumori maligni connettivali, che epiteliali. Raro è il reperto dei tumori maligni nel coniglio e nella cavia; abbastanza numerose sono le osservazioni fatte sugli uccelli. In questi ultimi anni sono stati descritti tumori maligni anche negli animali a sangue freddo, i quali possono avere tutte le specie conosciute di tumori dell'uomo. Però i tumori che più valgono per gli sperimentatori, sono quelli trapiantabili e a ciò si prestano sopratutto quelli del cane, del topo, e del ratto e più specialmente questi ultimi. Nel topo prevale il carcinoma (nel 95 % dei casi) e più specialmente il carcinoma della mammella, che si riscontra quasi esclusivamente nella femmina; nel ratto invece prevale il sarcoma, quasi sempre fusocellulare del sottocutaneo. Questi tumori assomigliano perfettamente nella loro struttura microscopica a quelli dell'uomo. Sulla natura sarcomatosa dei tumori del ratto, nessuno ha elevato dubbi; invece si è molto discusso se i tumori epiteliali del topo potessero venire interpretati come carcinomi e vi fu tempo nel quale HANSEMAN sostenne che « Mausekrebs ist kein Menschenkrebs ». A sostegno del suo asserto HANSEMAN portava oltre alla derivazione di questi tumori da endoteli anzichè da epiteli delle mammelle (il che fu contradetto da moltissimi ricercatori), anche il loro comportamento biologico, differente dalla biologia dei tumori umani. Si sa che i caratteri della malignità di un tumore sono rappresentati dalla tendenza ad avere sviluppo infiltrativo, dalla formazione di metastasi e dalla cachessia che induce nel paziente.

Ai tumori da innesto si imputava di svilupparsi nel tessuto sottocutaneo, incapsulati, senza penetrare nei tessuti vicini, senza cioè avere tendenza infiltrativa; inoltre le metastasi, che sono abbastanza frequenti negli animali con tumori spontanei, mancano per lo più nei tumori da innesto e molto spesso, pur raggiungendo i tumori dimensioni

considerevoli, non determinano cachessia e possono anche regredire e scomparire. Oggi però è dimostrato che la proprietà infiltrativa degli elementi di un tumore non è in rapporto con una speciale esaltata malignità, ma con peculiari condizioni di ambiente nel quale essi si sviluppano e cioè, finchè per riprodursi possono evitare di affrontare resistenze, seguono la direzione che loro oppone minore ostacolo, altrimenti si interpongono tra i tessuti prossimiori e li infiltrano. Un tumore, se innestato sotto cute o nella cavità peritoneale, cresce rapidamente senza invadere i tessuti vicini, se innestato nel parenchima di un organo, assume subito proprietà infiltrative. Lo stesso dicasi per quanto riguarda la metastasi. Una elegante esperienza del VRZOSEK, da me ripetuta con successo, dimostra che semplici modificazioni nella tecnica dell'innesto possono apportare radicali mutamenti nel modo di comportarsi di un tumore. Basta infatti iniettare la poltiglia nello spessore dei tessuti della coda di un ratto, per vedere insorgere metastasi da tumori che non ne abbiano mai fornito se innestati sotto cute e nel peritoneo. Dunque queste due caratteristiche così valutate per definire la malignità di un tumore e cioè la infiltrazione e le metastasi, non sono legate soltanto a peculiari proprietà biologiche delle cellule neoplasiche, nè dipendono soltanto dalla resistenza che l'ospite oppone all'invasione; bisogna dire che la potenzialità dell'infiltrare i tessuti normali e del riprodursi a distanza c'è in ogni tumore, ma è necessario che esso si trovi in determinate condizioni, perchè tale potenzialità si esplichi. Dunque il criterio dell'accrescimento infiltrativo e della produzione di metastasi è relativo e non assoluto per stabilire del carattere maligno di un tumore. Così, per quanto concerne la cachessia intesa nel suo significato più comune e cioè come designazione di dimagramento, di decadimento dello stato generale e rapida morte, a me consta poter essere determinata da alcuni stipiti di tumore sempre e da altri mai. Il che mi ha fatto supporre, che non tutti i tumori, nemmeno quelli simili, abbiano uno stesso ricambio o per lo meno che diverse in qualità o in quantità sieno le sostanze del loro metabolismo, che possono influire sull'ospite. A questa ipotesi mi ha condotto anche l'osservazione da me fatta con un sarcoma del ratto, che induceva costantemente degenerazione grassa nel fegato, mentre altri stipiti di sarcoma non hanno mai determinato tale alterazione in ratti dello stesso allevamento. Tale osservazione sta in rapporto con quella fatta dal LUBARSCH di grave degenerazione amiloide del fegato e della milza in alcuni animali con tumore. Che la cachessia consegua all'innesto dei tumori è anche dimostrato dalle ricerche sul sangue fatte da CLUNIET e MERCIER, da PAPPENHEIM e da HIRSCHFELD. Dunque dall'insieme di questi fatti non si può più

disconoscere l'intima somiglianza dei tumori usati nell'esperimento, con quelli maligni dell'uomo e concluderemo con l'autorità dell'ORTH, che vi sono nei topi tumori, i quali non corrispondono in tutte le loro particolarità con il cancro umano, ma che presentano tali analogie con esso, da autorizzarci a chiamarli *cancri del topo* e ad utilizzare per la patologia umana, naturalmente con le cautele dovute in ogni ricerca sperimentale, le osservazioni istituite su di essi.

Dopo che, come ho detto, per merito di HANAU, di MOREAU, JENSEN, e BORREL, fu dimostrata la possibilità del riprodursi delle cellule blastomatose innestate nell'animale, lo studio sperimentale dei tumori ricevè il primo forte impulso dalla scuola dell'EHRLICH, che ad esso applicò la stessa tecnica, che già aveva dato brillante risultato nel campo della bacteriologia: egli trattò le cellule blastomatose come microbi e considerò l'animale iniettato come terreno colturale; però non intese mai con questo nè presupporre una etiologia parassitaria ai tumori nè considerare per parassita la cellula cancerosa.

Il metodo d'innesto, è noto, consiste nel frazionare la massa del tumore in poltiglia e iniettarne una piccola quantità a traverso un ago o una cannula sottile. Non tutti i tumori spontanei sono trapiantabili: anzi è una minima parte di essi (il 20 %) che si lascia innestare con successo.

Se si pensa anche che bassissima è la percentuale dei topi portatori di tumori (1:2000), si comprende come la prima necessità tecnica fosse di ricercare le modalità che favoriscono l'attecchimento. Per la buona riuscita del trapianto, due sono le condizioni di preponderante importanza: l'energia di accrescimento insita nelle cellule trapiantate e l'essere il terreno nutritivo adatto al loro ulteriore sviluppo. Per quanto concerne questa seconda condizione è ormai accertato che lo sviluppo durevole dei tessuti trapiantati, riesce soltanto nei limiti di quelle specie, tra le quali è ancora possibile la derivazione dei bastardi. È interessante notare come per alcuni tumori si abbiano limiti anche più ristretti. Così MICHAELIS ha osservato che un tumore del tipo JENSEN attecchisce solo su topi di Copenhagen e non su quelli di Berlino, e BASHFORD stentava a portare su topi londinesi lo stesso tipo di tumore. Del resto oggi si sa che quasi ogni tumore ha bisogno di un certo tempo per potersi adattare a nuove razze dello stesso animale, finchè cioè intervenga un adattamento delle cellule al nuovo terreno nutritivo. Il metodo migliore per aumentare la virulenza delle cellule innestate consiste nel selezionare nelle varie serie i tumori cresciuti prima e più rapidamente ed iniettarne solo quelle parti che non presentino alterazioni necrotiche.

Il fattore più importante per la riuscita di questo procedimento è

l'esclusione di ogni causa di infezione. Questo aumento massimale della energia proliferativa degli elementi dei tumori, non rappresenta soltanto un fenomeno biologico interessante, ma rappresenta anche una condizione necessaria per il buon risultato del lavoro sperimentale. Questo esaltamento della virulenza non si ottiene però in tutti gli stipiti; alcuni, malgrado le cautele sperimentali e i frequenti passaggi, mantengono inalterato il loro primitivo periodo di sviluppo.

Oltre alla razza ed alla provenienza degli animali da innesto influiscono sullo sviluppo dei tumori l'età ed il sesso. L'influenza dell'età viene riconosciuta dalla maggior parte dei ricercatori. Bashford, che ha istituite apposite esperienze in proposito, conclude che i topi giovani da 5 a 7 settimane, a parità di condizioni, dànno miglior risultato di attecchimento che gli animali vecchi; mentre invece i tumori spontanei prevalgono negli animali adulti e ciò non soltanto per i topi, ma anche per le altre specie di animali. Questa osservazione coincide perfettamente con le nozioni riguardanti l'uomo, nel quale appunto i tumori si sviluppano prevalentemente nella senescenza, mentre invece se appaiono nell'età giovanile hanno una maggiore intensità proliferativa. Per quanto concerne il sesso, si sa che il maggior numero di tumori spontanei dei topi fu riscontrato nelle femmine: invece per i trapianti il sesso non ha importanza, o l'ha minima.

Ehrlich osservò che la gravidanza rende spesso negativi gli innesti e che se essi attecchiscono decorrono più lentamente. Lewin. Fichera, Contamin confermarono il fatto sostenendo che se la gravidanza sussegue allo sviluppo del tumore, questo può rimanere stazionario per tutta la durata di essa, o magari regredire.

Io ho osservato questo fatto varie volte, ma ho anche visto sviluppare o progredire dei tumori in periodo di gravidanza senza differenza sui controlli; Fichera rapportò queste diversità di comportamento all'essere maggiore o minore il numero dei feti. Nella scuola del Bashford furono studiate le modalità che possono far variare il decorso di sviluppo di un tumore in una medesima specie e razza di animali e poi furono seguite le oscillazioni nello sviluppo e le particolarità delle cellule blastomatose, mantenendo invariate le modalità della tecnica (dose dell'iniezione, età e peso dell'animale, intervallo di tempo per gli innesti, ecc.) e, oltre alle influenze già dette della razza, dell'età, ecc., rilevarono nello sviluppo dei tumori alcune periodiche oscillazioni, che sfuggono ad una spiegazione sicura. Per quanto concerne l'influenza dell'alimentazione si è dato ad essa molto peso onde spiegare il non attecchire di tumori in animali di diversa provenienza ed infatti per ricerche fatte dal Moreschi e confermate da altri, rimane stabilito che la qualità

e la quantità del nutrimento influiscono sullo sviluppo dei tumori in rapporto con il conseguente stato di nutrizione degli animali. Difatti non si potrebbe altrimenti spiegare come topi di un dato allevamento siano inidonei all'attecchimento di un tumore, e lo diventino poi, dopo un soggiorno più o meno prolungato nel laboratorio. Io stesso ho avuto occasione di fare più volte tale esperienza. HEISE ha ricercato l'influenza del diverso contenuto in sali dell'alimentazione, sull'accrescimento dei tumori ed ha trovato che il cloruro di sodio e quello di bario diminuivano l'attecchimento dal 90-100 % al 50 %. Invece nelle successive generazioni il tumore tornò ad aumentare la percentuale di attecchimento fino al limite anteriore, malgrado la dieta salina, quasi che esso si fosse abituato alla nuova dieta dell'organismo. Al contrario si aveva un'azione favorente lo sviluppo dei tumori, per effetto del cloruro di potassio. Sulla influenza delle stagioni, indipendentemente dal predominare in alcune di animali gravidi o di giovani, non esistono dati sicuri: io osservo già da tre anni uno stipite di cancro alveolare del topo, che, da un attecchimento del 100 % nell'inverno, scende al 4-5 % nella primavera, si mantiene basso nell'estate e riprende nell'autunno.

Ho già detto che oltre alle qualità peculiari dell'animale da innesto e cioè del terreno nutritivo, possono influire a modificare la energia proliferativa degli elementi blastomatosi cause, che agiscono direttamente sul materiale da innesto. Tale per es. è l'influenza del calore che coerentemente con quanto succede nelle cellule normali, ha un'azione più deleteria che non il freddo. JENSEN dà come limite di temperatura massima, che ancora permetta il trapianto, 46° che agiscono per 5 minuti; LOEB dà 43°-44° per 40 minuti. Come limite minimo JENSEN dà la durata di 3 minuti d'azione di - 18°. EHRLICH modifica questi minimi avendo trapiantati con successo tumori conservati per 48 ore a 25-30 gradi sotto zero e perfino un tumore che da due anni permaneva in ghiacciaia tra gli 8-10 gradi sotto zero. È interessante osservare che il LUBARSCH ripetè tali esperienze con cellule normali e constatò che il loro modo di comportarsi di fronte alle azioni termiche non differisce da quello delle cellule cancerose. FICHERA aveva già dimostrato uguale parallelismo per gli elementi embrionali.

Uno dei fatti più interessanti che lo studio sperimentale dei tumori ha messo in luce, è la trasformazione di un tumore a struttura epiteliale, in un tumore del tipo connettivale, cioè la derivazione di un sarcoma da un epitelioma. Tentativi che permettessero una sintesi artificiale di tumori composti, era stata tentata con successo mischiando poltiglia di sarcoma e di carcinoma, dalla quale derivano tumori, i quali corrispondono perfettamente al quadro dei *cancri sarcomatosi* descritti

dall'Hansemann e la cui caratteristica consiste in una proporzionale partecipazione dei componenti del cancro e del sarcoma. Mediante l'azione del calore esercitata sulla poltiglia, si determina la scomparsa degli elementi epiteliali e si ha lo sviluppo di un sarcoma puro. Ciò corrisponde a quanto si verifica nei tumori misti, sia in quelli artificiali, che in quelli spontanei, nei quali può succedere lo sviluppo predominante ed esclusivo di uno solo dei componenti il tumore e la parte carcinomatosa si rivela sempre per la più debole, per la meno resistente. In generale, un determinato stipite di tumore, conserva le sue caratteristiche strutturali istologiche, attraverso tutti i passaggi e perciò è di grandissimo interesse l'osservazione che Ehrlich ed Apolant fecero pei primi, della derivazione di un sarcoma nel corso di successivi trapianti di un epitelioma. In un carcinoma del topo, al decimo trapianto sopravvenne una trasformazione sarcomatosa dello stroma. Il tumore originario era un cancro papillare-alveolare che poi assunse il carattere netto di alveolare. Le 4 ultime generazioni presentarono i caratteri del carcino-sarcoma; la parte cancerosa andò sempre diminuendo, finchè il tumore assunse il carattere del sarcoma fuso-cellulare; come tale, esso si è lasciato trapiantare per più anni. Un altro tumore che aveva conservato fino alla 68ª generazione i caratteri originari del cancro, diventò tumore misto e già alla 69ª generazione aveva i caratteri puri del sarcoma. Altre osservazioni simili seguirono, confermate da vari autori e fu facile stabilire che il tumore originario non era stato un tumore misto di cancro e di sarcoma. Sarebbe difatti inverosimile che per tante generazioni si fosse sviluppata solo la parte cancerosa e poi soltanto in una tarda generazione fosse sviluppata la parte sarcomatosa. Si potè anche respingere l'ipotesi che si fosse trattato di accidentalità sperimentali, quando parecchi altri ricercatori, Loeb, Liepmann, Basford, Lubarsch, Lewin, descrissero casi simili. Venne anche emesso il dubbio che si potesse trattare non di veri e propri tumori, ma di granulomi. A ciò si opposero energicamente Ehrlich e Apolant, dimostrando che i tumori da loro studiati, presentavano tutte le caratteristiche biologiche e cliniche di veri tumori maligni anche in rapporto con l'immunizzazione.

La dimostrazione che si tratti di veri sarcomi e del come la trasformazione avvenga, la dobbiamo però al Bashford.

Si sa per le ricerche di Bashford, Haaland, Borrel, Michaelis, Lowenthal ed altri che nel trapianto di un cancro lo stroma va distrutto ed è soltanto la parte parenchimatosa del tumore che prolifera. Bashford osservò ciò anche nei tumori in questione, solo che, a un certo punto, improvvisamente, in una generazione lo stroma del tumore non

2 — *Almagià.*

si distrugge, le cellule dello stroma si sviluppano, si moltiplicano per divisione mitosica e dnno luogo infine ad un carcino-sarcoma.

Oltre alla derivazione di sarcomi nel corso di trapianto di un epitelioma, furono anche osservate trasformazioni inverse; così Lewin vide sorgere un tipico carcinoma della mammella nel trapianto di un sarcoma nel ratto; Stricker vide fatti analoghi nel cane e Stahr nel topo. Ehrlich, Apolant, Lewin, interpretano queste trasformazioni come conseguenza di uno stimolo chemotattico, che le cellule blastomatose proliferanti eserciterebbero sui tessuti circostanti, così che le cellule epiteliali stimolerebbero lo stroma vicino alla formazione di un sarcoma e le cellule sarcomatose influirebbero sul vicino tessuto epiteliale. Questa interpretazione è tutt'altro che soddisfacente, in quanto non spiega il fatto, che rimane però interessantissimo per sè stesso, poichè, come giustamente Bashford pone in rilievo, ci mette in grado di seguire un tumore maligno dal primo principio di sua formazione e nel corso del suo sviluppo, possibilità questa che non si presenta nell'uomo. E quanto questa possibilità sia utilizzabile per le conoscenze sulla etiologia dei tumori maligni, è facile intendere; infatti, solo dal poter riuscire a produrre sperimentalmente un tumore noi possiamo sperare di imparare a conoscerne la causa.

I tentativi fatti in questo senso e cioè con l'obiettivo di produrre sperimentalmete dei tumori, furono numerosissimi, ma finora nessuno rispose allo scopo e quasi tutti furono istituiti per servire di controllo e di appoggio alle varie teorie etiologiche. In rapporto con le varie teorie embrionali (Cohnheim, Ribbert, Wilms) furono fatti numerosi impianti di tessuti embrionali o fetali, con la speranza di vederne sorgere dei tumori maligni.

Zahn riuscì a dimostrare che la cartilagine embrionale seguita a sviluppare anche se trasportata in animali di razza diversa e iniettando nella giugulare di conigli cartilagine di coniglio trovò noduli cartilaginei nei polmoni. Leopold ripetè le esperienze confermandole e studiò specialmente se i singoli stadi dello sviluppo embrionale avessero importanza sull'innesto e concluse che tanto più sicuro è il successo del trapianto, per quanto più giovane è lo stadio in cui si trova l'embrione. Birch-Hirschfeld e Garten spappolarono degl'intieri giovani embrioni e li iniettarono nel fegato di conigli, polli, capre, salamandre e rane, ed osservarono temporaneo sviluppo di tessuto cartilagineo, anche metastatico, nei polmoni. Anche il tessuto linfatico e l'epitelio piatto diedero luogo a temporaneo sviluppo. Traina includeva frammenti di embrioni di cavia in ovaia dello stesso animale ed otteneva sviluppo delle cellule cartilaginee e anche l'ossificazione. Wilms iniettava poltiglia di

embrioni di pollo dell'età di 5-7 giorni e otteneva un notevole sviluppo e conseguente differenziazione delle cellule e dei tessuti introdotti. In un caso si sviluppò nel corso di otto settimane un tumore della grossezza di un uovo di gallina; esso era costituito da pelle con peli, epitelio vibratile, cartilagine, epitelio pigmentato, ossa con formazione di epifisi e midollo osseo. Dopo un certo tempo subentrò arresto di sviluppo e grave alterazione dei tessuti.

Non fu osservato un accrescimento a forma maligna dei tessuti, ma si rivelò una disposizione individuale. Infatti trapianti furono fatti ogni giorno in tre galline e tre galli di uguale età e uguale sviluppo; in una gallina, dopo ogni innesto si rendeva evidente un nodulo abbastanza considerevole, quando ancora nelle altre due non vi era niente di rilevabile. Alcuni animali dimostravano una refrattarietà naturale all'innesto.

Sono moltissimi gli autori che seguendo questa tecnica dell'innesto di tessuti embrionali tentarono di chiarire la genesi dei tumori ed i risultati da essi avuti presso a poco assomigliano tutti a quelli già detti.

Un grande progresso rappresentano le esperienze di ASKANAZY che utilizzò come animali da innesto i ratti, riscontrando in essi grande disposizione all'attecchimento, e che per porsi anche maggiormente nelle condizioni richieste dalla ipotesi embrionale dei tumori, trattò la poltiglia di embrioni con mezzi e sostanze che ne sopissero temporaneamente lo sviluppo (etere, idrato di cloralio) ed ottenne così la formazione di tipici teratoidi. Degno di considerazione, sebbene richieda conferma, è il fatto dell'avere ASKANAZY riscontrato in due su otto animali in esperimento, formazione di veri e propri tumori maligni, cioè di un cancro e di un sarcoma, sviluppatisi sul terreno del teratoide sperimentale. — In rapporto con la tendenza sempre più dominante di riportare a stimoli irritativi lo sviluppo degli elementi blastomatosi, furono molto adoperati stimoli chimici e fisici nei tentativi di produzione sperimentale dei tumori maligni. Tralasciando tutte le esperienze di interesse secondario, accennerò ai risultati ottenuti dal FISCHER, che fece le migliori ricerche sulla produzione di formazioni epiteliali atipiche. Egli iniettava sotto cute nelle orecchie del coniglio olii e grassi ed osservava ispessimento dell'epidermide. Aggiungendo una sostanza colorante grassa, il rosso scarlatto, si determinava nel connettivo sottocutaneo, iperemia, infiltrazione cellulare, formazione di cellule giganti e finalmente una ricca neo-formazione di tessuto connettivo attorno alle gocce d'olio sparse. Inoltre potè notare uno sviluppo dell'epitelio anche dentro la cartilagine. FISCHER suppone che l'olio con il rosso scarlatto eserciti una forte azione chemotattica sull'epitelio, così che esso segua le sue tracce e sviluppi nel tessuto connettivo infiammato. L'olio scompare gradatamente, l'epitelio

si corneifica e rimangono infine formazioni colesteatomatose. STAHR ottenne uguali risultati con un altro colore della serie grassa, il Sudan III e con l'indofenonolo. FISCHER dà grande importanza a queste esperienze per la comprensione della natura e dello sviluppo dei tumori, in quanto dimostrano l'esistenza di sostanze, che hanno un'azione specifica chemotattica su di una determinata specie di epiteli. FISCHER chiama queste sostanze *attraxine*. Esse potrebbero per maggiore localizzazione, o per maggiore produzione determinare in un punto del corpo, nuovo ammassarsi di cellule embrionali e postembrionali che avrebbero un accrescimento durevole e illimitato, e dalle quali si formerebbero i tumori maligni.

STOEBER e WALCKER riuscirono a determinare uguali produzioni epiteliali atipiche mediante prodotti della putrefazione intestinale e cioè con l'indolo e il fenolo. WACKER e SCHMINKE dimostrarono che hanno la facoltà di stimolare gli epiteli verso uno sviluppo atipico, quelle sostanze che mercè la loro solubilità nei lipoidi alterano in qualche guisa le membrane lipoidee cellulari.

Essi riuscirono a determinare nell'orecchio del coniglio mediante olio di paraffina, estratto di nero fumo, poltiglia di tabacco (*Tabaksteer*) delle produzioni, che tanto per la loro morfologia, quanto per il modo del loro sviluppo, avevano una grandissima rassomiglianza con le produzioni carcinomatose. Però esperienze istituite da v. LAMEZAN nella scuola di v. HANSEMANN tolsero ogni illusuione sul vero essere di queste neoformazioni, in quanto provarono che nei tentativi di trapianto esse regrediscono come l'epitelio normale, sia nei trapianti omoplastici, che in quelli autoplastici.

Dunque nemmeno le esperienze del FISCHER, che erano apparse tanto promettenti, ci hanno portato alla soluzione del problema: la produzione sperimentale di un tumore maligno. Tutti i vari metodi e ricerche finora tentati, hanno potuto riprodurre fino ad un certo grado lo sviluppo atipico dei tessuti, ma i loro elementi mancavano sempre di quelle particolari proprietà, che conducono appunto alla formazione del tumore maligno. Le cellule benigne differiscono certamente nelle loro proprietà biologiche da quelle maligne ed è appunto su questa modificazione delle proprietà biologiche degli elementi neoplastici, che s'impernia tutta la dottrina dell'etiologia dei tumori. La questione etiologica sta nella ricerca delle condizioni che hanno determinato questa modificazione delle proprietà biologiche degli elementi blastomatosi. Alcuni autori parlano di *modificazione primaria* di essi, ma con ciò rinunciano a ricercare le condizioni determinanti nè ci dicono la natura delle modificazioni stesse. Altri cercarono precisare mettendo in analogia la proprietà

delle cellule maligne di crescere illimitatamente, con la proprietà che acquista l'uovo dopo la fecondazione. Essi credettero di trovare punti di confronto morfologici, avendo osservato che le cellule carcinomatose nella loro divisione formano una metà dei cromosomi delle cellule epiteliali normali e compararono questa diminuzione con quella che si constata nell'uovo nel processo della maturazione. Però HANSEMANN ritiene incostante questa diminuzione dei cromosomi.

Il problema della malignità è certamente chiarito dalla ipotesi che le cellule blastomatose abbiano speciali proprietà, che determinano l'accrescimento maligno: insomma tutto tende ad avvicinarci al pensiero expresso dall'ALBRECHT: « *Das Problem der Malignität ist ein celluläres Problem* ».

Questo concetto che non poteva trovare conferma o smentita dalle ricerche morfologiche, venne invece molto avvalorato dall'applicazione che fu fatta allo studio oncologico della *biochimica*, tentandosi con essa di risolvere come primo quesito, se la cellula cancerosa avesse la stessa composizione che le altre cellule dell'organismo. È questo un capitolo tuttaffatto nuovo, eppure già se ne sono ottenuti risultati molto interessanti, i quali ci hanno insegnato che esiste una notevole deviazione dalla norma nella costituzione chimica e nelle proprietà biologiche della cellula blastomatosa. Le prime ricerche fatte dal BEEBE sui componenti inorganici dei tumori maligni umani dimostrarono una inversione di rapporto, rispetto ai vari stadi tra Na e Ca e tra K e Ca.

In sarcomi non degenerati ed a sviluppo rapido, il rapporto Na : Ca era molto maggiore che non in quelli vecchi e degenerati dello stesso tipo. Anche in un carcinoma del pancreas, fortemente degenerato, vi era un forte contenuto in calcio mentre nelle metastasi non degenerate del fegato e nel fegato stesso, era straordinariamente aumentato il sodio. Ugualmente il contenuto in potassio è molto minore nei tumori giovani e senza degenerazioni, che non nei voluminosi, che presentino manifestazioni degenerative, mentre invece in questi il contenuto in calcio è quasi dieci volte più elevato che negli altri. Uguali risultati ebbero CLOWES e FRISBIE nei tumori sperimentali degli animali. Nei giovani tumori si trova sopratutto K e niente Ca: soltanto dopo lo sviluppo del tumore, subentra diminuzione di K e aumento del Ca.

Più il tumore è a rapido accrescimento e tanto minore è il contenuto del Ca rispetto al K.

Le maggiori alterazioni rispetto al normale, si trovano però nella composizione dei costituenti organici. Le cellule cancerose contengono più albumina e meno globulina delle altre cellule dei tessuti. Inoltre nelle cellule cancerose si trovano sostanze proteiche, che non rientrano nella

costituzione normale delle altre cellule dell'organismo. Wolff trovò un forte contenuto (il 35 % di tutti i proteici) in acido glutaminico: Bergell e Dörpinghaus confermarono questo reperto e trovarono forte quantità di alanina, fenilalanina e acido asparaginico. Anche i diaminoacidi rappresentano una molto alta percentuale: $1/3$ dell'azoto contenuto in tutti i proteici era presente come diaminoacidi.

Invece i proteici del cancro si caratterizzano per un contenuto molto basso in leucina (5-6 %).

Dimostrata questa notevole differenza nella costituzione chimica, era facile supporre che il tessuto canceroso diversificasse dagli altri tessuti anche *funzionalmente* e difatti ciò risultò rispetto alle azioni fermentative. Blumenthal e Wolff trovarono che i carcinomi si comportano rispetto alla pepsina ed alla tripsina differentemente dai tessuti normali, in quanto molto spesso si dimostrano parecchio resistenti di fronte all'azione dell'acido cloridrico e talvolta vengono da esso intaccati con straordinaria lentezza. Invece il fermento triptico discioglie con grande facilità le cellule cancerose, mentre si sa che avviene il contrario per gli altri tessuti. Bergell e Dörpinghaus confermarono pienamente il fatto sperimentando sui proteici del cancro. Questi risultati rendono probabile che la costituzione delle sostanze proteiche del cancro sia notevolmente diversa da quella degli organi normali. Fischer ha già dimostrato che il comportamento dei proteici di fronte ai fermenti è in relazione con la costituzione dei loro componenti e con i loro reciproci legami.

Altri importanti risultati si ebbero dallo studio *dei processi fermentativi* del tessuto canceroso. Salkowski ha dimostrato, come a tutti è è noto, che i singoli organi contengono fermenti, capaci di scindere i propri proteici cellulari. Ciò fu confermato dal Petry per il tessuto canceroso, con in più la dimostrazione che il fermento autolitico è in esso particolarmente attivo. Però mentre il fermento delle cellule normali scinde soltanto i propri proteici, quello contenuto nelle cellule del cancro è in grado di attaccare anche i proteici di altri organi : è cioè *eterolitico*. Se a questo si aggiunge che Neuberg nell'autolisi della mammella vide apparire pentosi che mancavano nell'autolisi del tumore primitivo, si ha la conferma che nella cellula cancerosa si stabilisce una differenziazione dei fermenti e che essa può acquistarne dei nuovi.

Questi dati potranno molto probabilmente servirci di guida per l'interpretazione di due fatti: la malignità della cellula cancerosa e lo stabilirsi della cachessia.

Come l'applicazione dei metodi biochimici ha potuto fornirci ragguagli molto interessanti sul chimismo della cellula cancerosa, così un'altra tecnica, essa pure giovanissima, ha potuto fare approfondire le conoscenze sulla biologia dei tumori e su alcune reazioni ch'essi inducono nell'organismo, schiudendo così la via alla possibilità di trovare specifiche reazioni biologiche diagnostiche.

Intendo alludere alla tecnica usata per lo studio dell'immunità. Con essa si potè ancora approfondire le differenze biologiche delle cellule blastomatose dalle cellule normali, stabilirne alcune analogie con le cellule embrionali e studiarne i rapporti reattivi con l'intiero organismo. Come in batteriologia oltre all'infezione sperimentale si studia possibilmente lo sviluppo dell'agente etiologico in mezzi artificiali e naturali e nei suoi rapporti con il siero di sangue, così fu tentato lo sviluppo delle cellule blastomatose dell'organismo più specialmente nel siero di sangue. Le prime ricerche sulla sopravvivenza di esse nel siero, sono del VOLPINO, il quale vide mantenersi vitali e atte al trapianto, cellule di carcinoma del topo, tenute in siero di sangue di cavallo a 37° per 70 giorni. CARRELL, usando una tecnica altrettanto fine per quanto complicata, riuscì a mantenere in vita per più giorni particelle di tumore tenute in plasma sanguigno. Sperimentando con un sarcoma del pollo, vide che le sue cellule crescono meglio nel plasma dei polli sarcomatosi, che in quelle normali; meglio nel plasma del primitivo portatore del tumore, che in quello di altri polli sarcomatosi. Con tecnica più semplice e sperimentando sull'uomo, FREUND e KAMINER dimostrarono uno dei fatti più interessanti e cioè che le cellule carcinomatose vengono disciolte dal siero normale, mentre ciò non avviene per le cellule normali. Inoltre al siero di canceroso manca tale proprietà litica. FREUND e KAMINER ritengono che questa proprietà sia l'esponente di una disposizione ereditaria al cancro. Essi vennero a quest'ipotesi dall'osservazione che nei malati di cancro lo sviluppo delle metastasi avviene in un tempo spesso brevissimo e invece in individui della stessa specie, non disposti alla malattia, pochi giorni dopo l'innesto di tumori, le cellule scompaiono completamente. La proprietà litica del siero da essi trovata, inibisce il successo dell'innesto, in quanto è necessario per lo sviluppo del tumore, che il sangue dell'individuo perda l'azione litica cellulare e contenga sostanze protettive per le cellule stesse. Una dimostrazione diretta di questo loro modo di interpretazione, i due autori non hanno ancora potuto darla e d'altronde l'essere stato dimostrato che il siero di gravida ha le stesse proprietà di quello di canceroso, fa ritenere che la reazione non sia rapportabile a disposizione ereditaria verso il tumore, ma che dipenda da modifica-

zioni apportate nel siero, forse da prodotti di ricambio dello stesso tumore. Contemporaneamente al lavoro di Freund e Kaminer ne apparve uno di Neuberg che stabiliva una differenza tra il siero di sangue normale e quello di canceroso. Nel miscuglio di siero normale e poltiglia di carcinoma, egli trovò maggior quantità di azoto coagulabile che nel miscuglio con siero di canceroso. Con ciò viene posta una base chimica alla reazione cellulare di Freund e Kaminer. Di speciale interesse è il fatto trovato da Krauss e v. Graff, che il siero di sangue di gravida in periodo avanzato non scioglie le cellule cancerose, cioè si comporta come il siero di canceroso. Ugualmente si comporta il sangue venoso, ombelicale di neonato, mentre il suo siero di sangue ha comportamento uguale a quello dell'adulto. Dovrebbe dunque essere rapportabile alla placenta il potere di influire sul siero di sangue, alla stessa guisa che un tumore canceroso. Per spiegare il diverso comportamento del siero fetale e di quello canceroso di fronte alle cellule embrionali ed a quelle carcinomatose (poichè il primo non scioglie nè le une nè le altre, e il secondo scioglie le embrionali, non le cancerose), Paltauf suppone che nel siero fetale faccia difetto la sostanza litica e che nel siero di canceroso una sostanza specifica inibitoria ostacoli la lisi delle cellule cancerose, non quella delle cellule embrionali. Però questa non è una dimostrazione, ma tutto al più, una ipotesi di lavoro. La reazione cellulare di Freund e Kaminer, utilizzata per la diagnosi dei tumori nell'uomo, mostra di dare risultati se non assolutamente sicuri, certamente buoni, in quanto la media di positività, dedotta da un considerevole numero di esperienze fatte da diversi autori è dell'88 %. Una modifica alla reazione, apportata dagli stessi autori e fondata sull'intorbidamento del siero, aumenta la positività al 95 %.

Un altro interessante comportamento del siero di sangue di canceroso, che alcuni tentarono utilizzare per la diagnosi, è quello che si basa sulla attivazione del veleno di cobra. Calmette ha dimostrato che il siero inattivato di tubercoloso attiva il veleno di cobra, rende il veleno emolitico per i globuli rossi lavati di cavallo e di coniglio, mentre il siero normale riscaldato a 56° è inattivo sul veleno. In seguito questa reazione fu trovata positiva anche per il siero di donna gravida e Krauss e Graff e Ranzi, partendo dal parallelismo chimico e biologico più volte dimostrato nel rapporto del ricambio e di reazioni varie di gravida e di cancerosi, ricercarono se anche al siero di questi spettasse la proprietà attivante sul veleno del cobra. Trovarono positivo il risultato in circa l'80 % dei casi studiati, ma negano fiducia alla reazione come metodo diagnostico, avendola trovata positiva anche nel 40 % di altre

malattie. Aperlo pone in rilievo il fatto da lui riscontrato, dell'essere la reazione sicura per il sarcoma più che per il carcinoma.

M. Ascoli, partendo dalla dimostrazione del Weichardt che il miscuglio di antitossina e tossina, determina alcune modificazioni chimiche, dalle quali deriva una accelerazione della diffusione, suppose che anche nel miscuglio antigene, anticorpo, dovessero intervenire modificazioni fisiche, che egli cercò di rilevare misurando la tensione superficiale e perciò si servì dello stalagmometro del Traube. Infatti, per il siero di tifoso, di sifilitico, di malati di echinococco, egli trovò che in contatto con i relativi antigeni, differivano dal siero normale per una diminuzione della tensione superficiale e davano conseguentemente un maggior numero di gocce. Ascoli chiamò la reazione, meiostagminica. Insieme con Izar egli dimostrò la sua applicabilità anche alla diagnosi delle affezioni neoplasiche maligne, essendo l'antigene rappresentato dall'estratto alcoolico del tumore.

Ascoli interpretò il fatto come una reazione del carattere antigene-anticorpo, ma dovè modificare opinione, per effetto di esperienze di Micheli e Cattoretti, i quali ottennero gli stessi risultati, sostituendo un estratto di pancreas di cane, all'estratto di tumore. La tendenza fu allora di ascrivere la reazione meiostagminica alla serie delle così dette reazioni lipoidiche, specialmente dopo le ricerche di Köhler e Luger, che adoperarono con successo come antigene un estratto acetonico di lecitine del commercio e dopo altre di Izar, che ottenne buoni antigeni sintetici dall'unione di un acido grasso a sostanze proteiche. I risultati migliori li ottenne da una emulsione di acido miristico in soluzione gelatinosa all'1 : 5000. L'esperienza fatta ormai da molti, di questa reazione come sussidio diagnostico per i tumori maligni, è molto incoraggiante, in quanto come l'Aperlo riferisce, su circa 900 casi studiati, la percentuale dei positivi fu di 81. Un'altra reazione proposta per la diagnosi dei tumori, è quella detta *dell'antitripsina* di Brieger e Trebing che, partendo dalle ricerche di Fermi e Pernossi, di Jochmann e Mueller, ecc., sulla proprietà ostacolante del siero di sangue normale, di fronte ai fermenti preteolitici, e dalle altre di Ascoli e Bezzola, Kolaczek, Bitroff, sull'aumento di questo potere antitriptico in vari stati patologici, ricercarono se tale proprietà fosse modificata nei portatori di tumori maligni. Essi trovarono aumento di potere antitriptico nel 90 % dei cancerosi esaminati; però gli stessi autori rimarcano che in altre malattie, che decorrono con cachessia, la reazione può essere positiva. Essa non ha quindi un grande valore diagnostico, ne ha però sempre uno rilevante biologico anche perchè ha dimostrato ancora una analogia esistente tra le reazioni dell'organismo canceroso e quello in

istato di gravidanza, in quanto anche per questo fu notato un aumento del potere antitriptico nel sangue.

Sempre partendo dai principî delle malattie infettive e valendosi dei mezzi sierologici, fu ricercato se la cellula cancerosa differisca dalle cellule normali e se contenga un antigene specifico, che sia in grado di determinare nell'organismo la formazione di *anticorpi specifici*.

Engel e Mertens, partendo dal preconcetto che nel siero di canceroso esistesse un antigene specifico, trattarono conigli con siero di canceroso per determinare formazione di precipitina: però le loro ricerche e quelle di altri, dirette all'intento di produrre questi anticorpi, rimasero senza risultato utile. Maragliano ha trattato conigli con succo gastrico tratto da paziente di carcinoma gastrico, ottenendone una precipitina, che precipita soltanto con succo gastrico di canceroso. Su 19 casi di carcinoma gastrico, Maragliano ha ottenuto 16 casi positivi, mentre negativi furono molti casi studiati di altre gastropatie.

Questa reazione, che se confermata su più larga scala, potrebbe avere un grande interesse diagnostico, non conforta però la tesi della formazione di precipitine specifiche da cellule cancerose. Paltauf suppone invece che la causa per la formazione della precipitina sia da ricercare nei prodotti di scissione dei proteici. Già Salomon, Pribram e Citron hanno dimostrato mediante la reazione precipitante, la pre, senza di siero-albumina nel succo pancreatico di cancerosi.

Dimostrato anche che in questo sono presenti fermenti che scindono i peptidi, si può accogliere l'ipotesi che dalla siero-albumina derivino prodotti di scissione, che rappresentano un antigene differente dalla prima siero-albumina. Immunizzando con questi succhi gastrici si dovrebbe poter ottenere precipitine specifiche. I risultati ottenuti con il metodo basato sulla *deviazione del complemento* e che per primi tentarono Ravenna, Tedeschi e Ranzi, non diede risultati incoraggianti. Il divario che esiste nelle percentuali di positività dei diversi autori può forse dipendere dal modo di preparazione dell'antigene: sappiamo infatti quanta importanza abbia la bontà dell'antigene nella reazione del Wassermann. E forse in rapporto appunto con le tecniche speciali adoperate dal v. Dungern per la preparazione dell'antigene, stanno i risultati brillanti da lui ottenuti recentemente e che, se confermati da una più estesa applicazione, potrebbero rappresentare la soluzione del problema diagnostico delle neoplasie maligne. I tentativi fatti con lo studio delle *emolisine*, non hanno dato utili risultati. Kelling ricercò la formazione di eterolisine, muovendo dal fatto messo in evidenza dal Roessler, che cellule embrionali iniettate in un animale determinano la formazione di un antisiero emolitico per i globuli rossi degli animali

adulti, appartenenti alla specie degli embrioni usati per l'iniezione. Però i risultati delle sue ricerche e di quelle che altri fecero con tecniche varie, non furono tali da trovare utile applicazione pratica. Lo stesso si può dire per quanto concerne la ricerca dell'isoemolisina, che malgrado i buoni risultati forniti ad alcuni autori, fu specialmente per l'opera dell'AGAZZI destituita di valore. Risultati quasi concordemente negativi furono ottenuti dalla ricerca di una *anafilassi*, attiva o passiva, sia nell'uomo che negli animali affetti da neoplasie maligne. Anch'io ho ottenuto risultati negativi in ricerche fatte in questo campo, sia con tumori umani, che tumori degli animali; sia che iniettassi la poltiglia del tumore *in toto*, sia i vari costituenti proteici. Se qualche volta si notano fatti che possono dare l'impressione di essere di natura anafilattica, io credo abbia ragione il CASTIGLIONI supponendoli piuttosto di natura puramente tossica. Riassumendo: la neoplasia maligna non determina formazione di anticorpi (precipitine, citolisine, emolisine, ecc.) però alcuni dei metodi diagnostici finora espletati (potere antitriptico, reazione meiostagminica, reazione cellulare di FREUND e KAMINER) possono già servire di valido controllo all'osservazione clinica.

La constatazione fatta di assenza di anticorpi nel siero degli individui e degli animali affetti da blastomi maligni, ci porta a considerare il problema relativo alla *immunità* dei tumori. Una parte dei fatti inerenti la *immunità naturale* è già stata esposta nelle considerazioni sulla biologia dei tumori. Abbiamo già visto quanto grande sia la resistenza che il maggior numero degli animali oppone all'attecchimento ed allo sviluppo del tumore sperimentale. Questa resistenza che rientra nel campo della immunità naturale (poichè anche per i tumori si ha immunità naturale e immunità acquisita) non va intesa in senso assoluto, chè, come osserva l'EHRLICH, essa è il prodotto della virulenza del tumore, con la resistenza al tumore stesso. Nella immunità naturale vengono distinte tre forme e cioè di *specie*, di *razza* e *individuale*. Gli innesti di tumori, abbiamo già visto, seguono le stesse leggi che gli innesti dei tessuti; attecchiscono soltanto in animali della stessa specie. RIBBERT ha avanzato una ipotesi a spiegazione di questo fatto e cioè che le cellule, in un organismo di natura diversa, non siano in grado di assimilare le sostanze nutritive, tranne che l'acqua e l'ossigeno. Contrasta con questa ipotesi l'esperienza fatta dall'EHRLICH di trapianto di tumore molto virulento del topo, nel ratto. Egli vide svilupparsi un tumore, che in pochi giorni raggiunse uno sviluppo quasi uguale a quello che assume nel topo; poi l'accrescimento cessò e subentrò un riassorbimento spontaneo.

Se le cellule trapiantate assorbissero soltanto acqua ed ossigeno, non potrebbero svilupparsi tanto. EHRLICH trasportava queste cellule, quando erano al massimo del loro sviluppo, su di un secondo ratto, e vedeva non aver luogo altro accrescimento; lo si aveva invece se il trasporto veniva nuovamente fatto sul topo. EHRLICH avanzò l'ipotesi che le cellule blastomatose trapiantate, oltre alle comuni sostanze nutritive fornite loro dal ratto, abbisognino di sostanze specifiche, probabilmente prodotti delle secrezioni interne, che non possono essere loro fornite dall'organismo del ratto, bensì da quello del topo. V. DUNGERN invece ritiene trattarsi di una immunità attiva purchè si ammetta che l'ambocettore del ratto, ed il complemento non vengano legati contemporaneamente, ma inizialmente venga legato il solo ambocettore. Nell'organismo del topo esso non agisce in quanto non incontra un complemento adatto, invece trasportando il tumore sul secondo ratto, la cellula legata con l'ambocettore viene a contatto con l'adeguato complemento. Questa teoria è però troppo artificiosa per poter essere presa in seria considerazione.

E passiamo alla immunità di razza. Abbiamo già detto della osservazione fatta primitivamente dal MICHAELIS e poi confermata da molti, che un tumore il quale attecchisce anche con forte percentuale sui ratti di un dato paese, non attecchisce su quelli di altra provenienza. Questo è stabilito ormai come legge quasi generale. Se però l'innesto riesce a vincere l'ostacolo frapposto dalla nuova razza, allora l'attecchimento seguita ininterrotto nella razza straniera. Anche in questo caso l'EHRLICH interpreta il fatto trasportando nel campo dei tumori tecnica e teoria già utilizzate nel campo batteriologico. Il tumore del topo sviluppa nel ratto fino a che non sia consumato quel tanto di materiale nutritivo *x*, che esso ha portato con sè nell'innesto e che non può rifornirsi nel ratto, « così come, dice l'EHRLICH, il bacillo dell'influenza, che si lascia coltivare dallo sputo, che contiene generalmente sangue, non sviluppa più nei terreni nutritivi ai quali non sia stata aggiunta dell'emoglobina ». E per analogia egli riprende la suggestiva teoria da lui stesso elaborata per spiegare la resistenza di alcuni stipiti di tripanosomi di fronte all'individuo immune per altri stipiti, ed ammette che anche le cellule del tumore si formino dei nutrirecettori, sì che se le nuove condizioni nutritive non sono loro convenienti, o la cellula muore non essendo in grado di utilizzare quel tanto di disposizione potenziale che possiede per lo sviluppo; oppure sviluppa, ed allora essa è biologicamente variata. Data questa variazione biologica, che è ereditabile, essa diventa così adatta alla razza estranea. Questa immunità viene dall'EHRLICH chiamata *atreptica*, dal fatto che l'animale resistente non

possiede l'adeguata sostanza nutritiva. Il fatto che in certi casi speciali un tumore attecchisce subito su una razza di diversa provenienza, viene accordato con l'atrepsia, ammettendo che esistano cellule neoplasiche con più specie di nutrirecettori. Uno dei fatti che più viene citato dalla scuola di Francoforte a sostegno della teoria atreptica, è quello della immunità da doppio innesto. EHRLICH partendo dall'osservazione che nei tumori spontanei del topo le metastasi macroscopiche sono frequenti e viceversa sono molto rare nei tumori da innesto malgrado sieno numerose all'osservazione di sezioni seriali dei polmoni le metastasi microscopiche, che non pervennero a sviluppare, suppone che il primo tumore abbia assorbito completamente le sostanze nutritive specifiche necessarie per il suo sviluppo, così che non ne rimangano disponibili per le cellule emigrate metastatiche. Conforta CLUNET questa tesi riportando l'osservazione fatta di produzione di metastasi in 5 topi su 11, dopo asportazione del primo tumore, mentre su 145 topi innestati, nessuno aveva presentato metastasi. Io accennerò però al fatto che in molti ratti nei quali ho avuto occasione di asportare il tumore (un virulentissimo sarcoma) in periodi vari di sviluppo, non si son mai formate metastasi. EHRLICH reinnestò con lo stesso stipite animali nei quali un tumore a rapido accrescimento era già fortemente sviluppato e vide che lo sviluppo del secondo innesto presentava un grande ritardo su quello degli innesti controllo, fatti con lo stesso tumore su topi normali. Con certi tumori, pure essendo del 100 % l'attecchimento controllo, non attecchisce affatto il nuovo innesto. Questi risultati furono molto contraddetti, avendo alcuni perfino visto sviluppare meglio il secondo innesto che il primo, e BORREL ha creduto di spiegare il fatto con le diversità di tecnica adoperate dai vari sperimentatori, avendo alcuni usato per l'innesto la poltiglia ed altri i pezzettini di tumore,

Il primo metodo determinerebbe nell'organismo per effetto del suo facile riassorbimento, formazione di antisostanze, che renderebbero difficile l'attecchimento del secondo innesto. EHRLICH non accetta l'ipotesi delle antisostanze ma fa dipendere i risultati contradittori dalla diversità del materiale adoperato ed avverte che l'atrepsia assoluta e cioè la completa mancanza del secondo attecchimento si ha soltanto nei tumori a forte sviluppo quando esso sia fatto in periodo di sufficiente grossezza del primo innesto. A sostegno della teoria atreptica LAMBERT istituì delle ricerche unendo in parabiosi ratti e topi, iniettando i ratti con sarcomi di topi, e i topi con sarcomi di ratto e trovò che il sarcoma del topo cresce meglio nei ratti in parabiosi che in quelli isolati e il sarcoma del ratto meglio nei ratti parabiosati con il topo, che non nei liberi. Questa esperienza si presta però ad interpretazioni varie e non mi sembra rag-

giunga lo scopo di convalidare la teoria atreptica. Tendono invece a togliere ad essa valore l'esperienza di Unlenhut, Haendel, e Steffenhagen, i quali credettero di potere asserire che non attecchisce un secondo innesto di tumore in topi o ratti, ai quali sia stato asportato senza recidiva un tumore innestato da circa tre settimane. Essi suppongono che quando mancano le recidive, gli anticorpi formatisi precedentemente diventino liberi ed impediscano perciò lo sviluppo del secondo innesto. Graff e Ranzi, Morpurgo e Donati, che ripeterono le esperienze dell'Uhlenhut, ottennero risultati contrari: invece Meidner li conferma. Io ho ripetuto anche l'esperienza, seguendo la tecnica dagli autori prescritta, ma non ho ottenuto i loro risultati: suppongo che il variare di questi stia in rapporto con la diversità degli stipiti di tumori adoperati e infatti, specialmente se si vuole rapportare a formazione di anticorpi l'immunità che s'incontra per il secondo innesto, non meraviglia che col variare dello stipite possa variare anche la produzione degli anticorpi. Però, per ogni lavoro contrario alla teoria atreptica, Ehrlich ha cercato di portare sempre nuove prove a suo sostegno e non si può negare che esse non siano spesso molto suggestive.

Interessantissima è, per es., l'esperienza fatta con materiali di diversa virulenza. Quando cioè si faccia il primo innesto con materiale molto virulento ed il secondo con un tumore meno virulento, questo, o non sviluppa affatto, o ha un accrescimento stentato e limitato; invertendo l'ordine degli innesti, il secondo ha uno sviluppo altrettanto rigoglioso che negli animali di controllo. Invece il primo innesto ha uno sviluppo minore dei controlli, il che dimostra che il tumore virulento, innestato dopo, aveva depresso il suo sviluppo. Ehrlich ritiene questi risultati conclusivi per la dimostrazione dell'influenza atreptica sullo sviluppo degli elementi di un tumore in quanto esso è in graduale rapporto con la loro virulenza, cioè con l'avidità delle cellule per le sostanze nutritive. Dall'insieme dei vari fatti e delle varie ipotesi riferite si desume che ancora l'accordo non è raggiunto nello stabilire la natura della immunità naturale degli animali (e tanto meno per quella dell'uomo) di fronte ai tumori; alla teoria atreptica rimarrà in ogni caso il vanto di essere stata una meravigliosa ipotesi *di lavoro*.

Un poco meno oscuro è il capitolo dell'*immunità acquisita*. Jensen dimostrò per primo che animali già innestati senza risultato una prima volta, non dànno luogo a sviluppo di tumore nemmeno negli innesti susseguenti e ritenne dover ricercare la causa di questo comportamento in una immunità naturale; però ammise anche che esso potesse trovare chiarimento da una immunità acquisita. Questa interessante osservazione fu confermata dalle esperienze di molti altri ed Ehr-

LICH dimostrò trattarsi di immunità acquisita, con le esperienze condotte con più stipiti, diversi tra di loro in rapporto alla virulenza. GAYLARD, CLOWES e BAESLACK avevano riscontrato che gli animali nei quali un primo tumore, dopo essersi sviluppato, veniva riassorbito, erano immuni di fronte ad un secondo innesto. Da ciò rimane dimostrato che per effetto del riassorbimento del primo tumore, gli animali acquistano immunità per innesti consecutivi.

Dall'insieme di questi fatti derivarono conseguentemente tentativi di immunizzazione, *attiva e passiva*, tentativi che per i loro incoraggianti risultati diventano tanto più interessanti, in quanto, dimostrati validi oltre che per il tumore del topo, anche per quelli del ratto e del cane, dànno adito a speranze per i tumori umani. EHRLICH dimostrò inoltre la non specificità di questa immunità acquisita, in quanto si può con uno stipite di carcinoma, non solo immunizzare verso lo stesso e altro stipite di carcinoma, ma anche verso il sarcoma e persino verso il condroma, che sviluppa allora con un prolungatissimo periodo di latenza e molto meno rigogliosamente che nei controlli. Da ciò EHRLICH dedusse esistere una *panimmunità* tra i vari tumori.

L'interesse di questa constatazione fu ancora aumentato dalle susseguenti esperienze di immunizzazione con i tessuti embrionali e con i tessuti di organi normali. I primi tentativi di *immunità passiva* pei tumori maligni degli animali, spettano a V. LEYDEN e BLUMENTHAL, che dopo avere iniettato nel sottocutaneo del coniglio poltiglia di carcinoma del cane, trattavano con il siero del coniglio un altro cane con tumore maligno e videro nel corso di alcune settimane sopravvenire rammollimento e fluidificazione del tumore, che scomparve completamente. JENSEN fece eguali esperienze con il cancro del topo. Trattò dei conigli con quantità crescenti di poltiglia di tumori ed iniettò con il siero dei conigli parecchi topi cancerosi. Nei piccoli tumori egli notò riassorbimento; nei più grossi rapida distruzione e cachessia mortale. JENSEN conclude sostenendo *azioni specifiche del siero*. Però queste esperienze, ripetute da parecchi altri, non diedero brillanti risultati, e si può dall'insieme di esse concludere che ancora non si è riusciti a determinare una sicura immunità e guarigione dei tumori mediante il siero di animali immunizzati e ciò anche perchè al siero normale spetta un certo grado di immunizzazione e perchè nelle singole serie di esperimenti ha un'influenza poco controllabile la resistenza individuale. Anche la immunizzazione attiva, i primi a tentarla furono V. LEYDEN e BLUMENTHAL. Essi iniettarono direttamente in un cane con carcinoma la poltiglia di tumore. Il cancro regredì rapidamente e completamente. JENSEN si valse invece di autolizzato del tumore e ottenne nel cancro del topo rapidi effetti di-

struttivi del tessuto neoplasico. Effetti simili ed anche più dimostrativi, perchè accompagnati dallo studio istologico, ottenne FICHERA, che sugli effetti dell'autolizzato di tumore fece numerose sistematiche esperienze, i cui favorevoli risultati trovarono ampia conferma nei lavori di altri ricercatori. GAYLORD, CLOWES e BASHFORD riferiscono anche risultati favorevoli ottenuti con l'iniezione di siero tolto da animali, i cui tumori si erano riassorbiti spontaneamente. Il siero degli animali guariti, conterrebbe quindi sostanze immunizzanti. Anche C. LEWIN riscontrò proprietà ostacolanti l'accrescimento dei tumori nel sangue degli animali i cui tumori si erano riassorbiti spontaneamente.

Dopo la dimostrazione data dal V. DUNGERN, della possibilità di produrre immunità verso gli epiteli e conseguentemente verso il carcinoma con il latte, e in rapporto con la dimostrazione data dall'EHRLICH, della panimmunità, si tentò di ottenere una immunizzazione contro i tumori maligni, mediante cellule di organi normali. SCÖHNE dimostrò per primo la possibilità di ottenere un certo grado di immunità per il cancro del topo, con iniezioni di embrione di topo. FICHERA, in una interessante serie di esperienze, i cui risultati trovarono molte conferme, si servì dell'autolizzato di embrioni e pose in rilievo la sua proprietà di determinare nel tessuto neoplasico fenomeni istolitici e conseguente involuzione del tumore. BLUMENTHAL LEWIN, ERHARDT, sono tra quelli che confermarono il fatto.

BORREL e BRIDRÉ ottennero notevolissimi effetti immunizzanti dalla milza. BASHFORD ottenne uguali risultati e buoni ne ebbe anche dall'iniezione di sangue di topo. Questa virtù immunizzante spetta però alle cellule del sangue e non al siero, che per sè stesso sarebbe privo di azione. Secondo MICHAELIS e FLEISCHMANN un certo grado di immunità verrebbe conferito anche dal trattamento con cellule epatiche del topo. J. LEWIN ha ottenuto regressione di tumori in ratti sottoposti ad iniezioni dell'autolizzato omogeneo di fegato. MORESCHI trovò che una azione notevole spetta anche alle iniezioni di tessuto mammario: BRAUNSTEIN, partendo dal concetto che la milza, come in alcune malattie batteriche, fosse il maggior luogo di produzione per gli anticorpi, iniettò a topi con tumori, la milza di animali resi immuni con ripetute iniezioni di poltiglia del tumore. LEWIN e MEIDNER confermarono i risultati di BORREL e BRIDRÉ, ottenuti con l'iniezione della polpa splenica. Dall'insieme di questi risultati resta provato che non soltanto le cellule neo plasiche, ma anche quelle di organi normali, hanno proprietà immunizzanti per i tumori. Come avviene però questa immunità dell'organismo? L'ipotesi più semplice a farsi è quella della formazione di anticorpi, però noi abbiamo già visto come siano riuscite negative le ricerche ten-

denti a porli in evidenza. Il che però, secondo me, ci autorizza soltanto a dire che o non si è riusciti a dimostrare gli anticorpi, per le difficoltà che la tecnica presenta, data la natura del materiale in esame, oppure non si formano anticorpi del tipo di quelli da noi conosciuti, in quanto non è da escludersi che possano esisterne altri i quali abbisognano di nuovi artifici tecnici per essere rilevati.

Il problema della immunità si fonde fatalmente con quello della terapia. Finora ho accennato a trattamenti che tendevano a produrre immunità preventiva rispetto all'attecchimento del tumore; ritengo interessante accennare anche ai tentativi di chemoterapia, che per quanto recenti, hanno già avuto un notevole impulso e che già sono stati trasportati nella terapia umana. I risultati brillanti ottenuti dall'Ehrlich con la chemoterapia in altri campi della patologia (spirillosi, tripanosomiasi) dovevano necessariamente indurre a tentativi consimili nel campo dei tumori, pel quale ogni preconcetto etiologico trova ancora la propria giustificazione nella ignoranza della vera causa. Il principio al quale la chemoterapia s'informa, come è noto, è quello di introdurre nell'organismo sostanze, le quali abbiano un forte potere elettivo di distribuzione là dove la loro azione deve esplicarsi, sì da produrre il minor danno sull'organismo. Questa condizione è già difficile a raggiungersi quando si tratti di agire sui microrganismi patogeni, ma tanto più difficile diventa il dover agire su elementi cellulari dello stesso organismo, le cui affinità con le cellule normali sono certo maggiori di quel che queste abbiano con batteri o protozoi. A. Wassermann, Keysser e M. Wassermann avendo intrapreso delle esperienze per studiare il vario comportamento degli elementi neoplastici se conservati in siero di sangue di canceroso o in siero normale, usavano come indicatore della sopravvivenza delle cellule, il metodo del Gosio, consistente nell'aggiungere sali di selenio o tellurio, che in presenza di elementi viventi, vengono ridotti e il metallo dà un precipitato rosso o nerastro. Gli sperimentatori osservarono che la riduzione avveniva rapidamente e che il selenio ed il tellurio si fissavano sui frammenti neoplasici e ne impregnavano le cellule. Ricercarono allora su topi cancerosi, se questa avidità tra gli elementi neoplasici e il selenio e il tellurio esistesse anche in vivo e se fosse specifica e elettiva per essi.

Visto che i sali sodici di detti metalli, per iniezione nella massa del tumore ne determinavano il rammollimento, la colliquazione, lo svuotamento, e spesso, la guarigione, studiarono una serie di composti di tali metalli, nell'intento di trovare la combinazione oncotropa. Rivolsero

così l'attenzione alle sostanze coloranti della serie fluoresceinica, dotate di notevole potere di diffusione anche fra tessuti poco vascolarizzati, perchè servissero da veicolo alla sostanza terapeutica. Dopo molti tentativi si soffermarono su di una combinazione di eosina e selenio (*Eosinselen*) facilmente solubile in acqua. Ricercata la dose sopportabile dal topo, ne iniettarono in circolo per la vena caudale, topi con tumore. Dopo tre o quattro iniezioni la massa neoplasica si rammollisce, s'impiccolisce e gradatamente scompare.

La regressione è di solito durevole. L'autopsia durante lo stadio di fusione fa rilevare colorato intensamente in rosso il tumore mentre i tessuti prossimi sono privi o quasi di colorazione. Ciò depone in favore di una distribuzione elettiva della sostanza iniettata. Gli AA. ebbero uguali risultati favorevoli oltre che con vari stipiti di carcinoma, anche con il sarcoma e con due tumori spontanei del topo. Sotto la guida del Gosio, Grillo sperimentò sull'adeno-carcinoma del topo l'azione dei sali di tellurio sciolti in soluzione fisiologica, facendo astrazione dall'eosina ed ottenne risultati uguali a quelli del Wassermann. Perciò Grillo riduce l'importanza dell'azione conduttrice dell'eosina e ammette che ad attrarre il tellurio influisca la maggiore intensità di ricambio delle cellule neoplasiche che lo fisserebbero ai nuclei.

Keisser ripetè confermandone i risultati, le esperienze con il composto eosinselenio. Szecsi ritenendo l'eosina tossica per il protoplasma, studiò la sostituzione di essa con altre sostanze coloranti conduttrici.

Non mi soffermerò a riportare gli altri lavori fatti con tecnica uguale o simile a quella del Wassermann, nè a vagliare i loro risultati di conferma o di smentita: mi limiterò a porre in rilievo la grande importanza biologica del fatto che queste esperienze dimostrano: la possibilità cioè che esistano sostanze ad affinità prevalente o specifica per gli elementi neoplasici.

Altri tentativi rivolti verso la stessa direzione erano già stati fatti con preparati di anilina e blu di metilene; con tripanroth e con composti arsenicali. Esistono però altre e più recenti ricerche. Werner, muovendo da esperienze, che dimostrano come i raggi X provochino modificazioni della lecitina dei tessuti, studiò l'azione dei suoi prodotti di scissione. Vide che essi, iniettati sotto cute provocano lesioni simili a quelle della radiodermite. Con la sola colina ottenne eguali risultati: anche l'azione determinata sul sangue dall'iniezione della colina, è simile, per gli effetti, a quella dei raggi X. Usando una soluzione di borocolina (colina ed acido borico), riuscì a far regredire con poche iniezioni dei voluminosi tumori del topo e del ratto.

Szecsi tentò la combinazione della colina con i metalli colloidali ed ottenne risultati più rapidi che con l'azione isolata delle due sostanze. Neuberg, considerato che la caratteristica delle cellule neoplasiche, oltre al rapido accrescimento, è quella della intensa ed abnorme autolisi, ricercò il modo di esaltare questa tendenza autolitica del tumore e perciò si valse della nota proprietà che in questo senso è stata dimostrata per i metalli colloidali. Usò zinco, platino, rame, argento e cobalto, per via intravenosa.

L'effetto primo dell'iniezione, consiste in una iperemia del tumore, qualche volta seguìta da emorragia parenchimatosa; poi segue rammollimento e colliquazione. Izar e Basile ottennero gli stessi effetti dalla iniezione intravenosa di zolfo colloidale. Recentemente Centanni ricercò l'influenza che sullo sviluppo del tumore del topo può venire esercitata da alcuni prodotti abituali del ricambio, l'indolo e lo scatolo, muovendo tra l'altro dal fatto, che i composti aromatici sono apparsi fra le sostanze più attive nella determinazione del fenomeno del Fischer. Egli vide che l'indolo e in minor grado lo scatolo, introdotti nell'organismo con l'alimentazione, dispiegano un costante e forte sitimolo sull'attecchimento e sullo sviluppo del carcinoma del topo. Centanni attribuisce a queste sostanze un forte potere *blastinico* sul tumore.

Che cosa deriva dall'insieme di tutte queste esperienze tentate verso la terapia dei tumori? Secondo me ne deriva un fatto importantissimo e molto confortante, e cioè la dimostrazione che si può riuscire a modificare lo sviluppo di un tumore maligno.

Mezzi fisici (radium, raggi X, termopenetrazione), mezzi chimici (arsenico, eosinselenio, tellurio, colina, metalli colloidali), tessuti (fetali o adulti) e autolizzati di tessuti, sono tutti idonei, in misura varia, a ridurre o inibire lo sviluppo di un tumore, o a farlo totalmente regredire. Io non voglio qui accennare alla utilità che oggi da queste ricerche può esserne derivata per la terapia umana. Ammetto anzi che nessuno dei mezzi tentati rappresenti ancora il *mezzo terapeutico*, ma noi oggi abbiamo due concetti ausiliari per la nostra fede di ricercatori: 1° la dimostrazione della guaribilità spontanea di un tumore maligno; 2° la possibilità di modificare il decorso di un tumore, che non rappresenta quindi più nella sua evoluzione quel tanto di fatale, di inevitabile, cui sembrava potessimo opporre soltanto l'*ablatio una, cum partibus sanis*.

Un altro importante corollario noi possiamo trarre dalle esperienze descritte e cioè la non completa indipendenza del tumore dall'organismo ospite, per la regolazione del suo sviluppo. È stata oggetto di molti studi, l'influenza che il tumore esercita sull'ospite ed in questo senso si ricercarono le deviazioni del ricambio e le alterazioni morfologiche e fun-

zionali di alcuni organi. La milza ed il fegato (tralascio di parlare del sangue cui ho già accennato) sono quelli che negli animali con tumore mostrarono di subire maggiori alterazioni. Della milza BRANCATI descrisse primo una modificazione, consistente in un notevole aumento di volume e alterazioni istologiche, cioè ipertrofia dei follicoli linfoidi e comparsa negli spazi interfollicolari di grandi cellule a tipo megacariocitico e nucleo gemmante. CIMORONI confermò il reperto e dimostrò che l'alterazione splenica si svolge in un certo rapporto con l'evoluzione del tumore inoculato e regredisce nella fase più avanzata, terminale della malattia. CIMORONI descrisse anche un'alterazione del fegato, confermata dal BRANCATI, consistente nella presenza in esso di grosse cellule a nucleo gemmante, simili a quelle che si trovano in notevole numero nella milza degli stessi casi.

Sempre a proposito dei rapporti che intercedono tra l'ospite ed il tumore, molto interessanti sono le esperienze fatte in senso opposto alle precedenti e tendenti appunto a ricercare l'influenza che sullo sviluppo del neoplasma viene esercitata dall'organismo. Abbiamo già visto l'importanza che ha lo stato di nutrizione dell'organismo e l'alimentazione, sulla evoluzione del tumore. Alle esperienze citate del MORESCHI, dobbiamo aggiungerne altre recenti del CENTANNI, che dimostrò essere più tardivo l'attecchimento e meno rigoglioso lo sviluppo dei tumori, nei topi mantenuti a dieta aviride. In questi ultimi tempi si è provata la possibilità di influire sullo sviluppo di un tumore, oltre che con l'iniezione di tessuti anche con la soppressione di singoli organi. BRANCATI ha fatto esperienze dalle quali risulta che l'ablazione della milza modifica l'attecchimento e lo sviluppo dei tumori, in quanto l'animale splenectomizzato diventa più recettivo, e attribuisce conseguentemente alla milza proprietà *oncogene*. OSER e PRIBRAM, BRAUNSTEIN, APOLANT confermarono i risultati del BRANCATI. Io vidi, per contro, aumentare la resistenza dei topi e dei ratti all'attecchimento del tumore in seguito a castrazione e supposi che ciò dipendesse dalla soppressione di uno stimolo formativo, che origina dalle glandole sessuali, come già sappiamo, per lo sviluppo normale fisiologico.

Altri ricercarono l'influenza del timo e della tiroide, che anche modificherebbero lo sviluppo dei tumori. Dunque il tumore, per i risultati acquisiti dall'esperienza fatta sugli animali, non deve più essere considerato come un qualche cosa di indipendente nelle sue leggi di sviluppo e di accrescimento dall'organismo ospite: come un qualche cosa dotato di una autonomia assoluta, anarchica. Si è provata la dipendenza dello sviluppo di un tumore, dalla razza, dall'età, dal sesso, dallo stato di nu-

trizione, dalla dieta, e ormai è sufficientemente provata la possibilità di influire su di esso mediante la soppressione di singoli organi.

Tutto ciò tende ad escludere l'opinione del BASHOFORD, che le oscillazioni riscontrabili nella curva di evoluzione di un tumore siano dovute soltanto ad influenze proprie degli elementi del tumore, indipendentemente dall'ospite e dimostra invece che il tumore si risente delle influenze che l'organismo esercita su di esso per correlazioni umorali e, come ho già avuto occasione di accennare altrove, autorizza ad ammettere che le stesse influenze regolatrici dello sviluppo e del metabolismo dell'animale portatore, siano quelle che regolano il metabolismo e lo sviluppo del tumore. Un disordine di queste influenze, come il preponderare di una sull'altra, come per esempio l'assunzione esagerata di principî chemomorfotici, in rapporto con una corrispondente diminuita attività limitatrice dello sviluppo, possono rappresentare uno dei fattori dell'abnorme stimolo formativo, caratteristico degli elementi neoplasici.

Che i tumori sviluppino prevalentemente su tessuti nei quali vi sono stimoli formativi in atto, è dimostrato dai tumori ossei, che sviluppano durante l'accrescimento dello scheletro e più specialmente nelle epifisi, oppure sul callo osseo. I tumori dell'utero seguono quasi sempre a processi infiammatori cronici. Tumori si sviluppano talvolta sul bordo delle piaghe in corrispondenza con lesioni lupose o eczemi cronici; insomma prevalentemente là, dove è dimostrabile la preesistenza di un abnorme stimolo formativo.

Queste considerazioni ci trasportano nel campo buio e melanconico della etiologia dei tumori. Poteva sembrare che riuscire a trapiantare i tumori da animale ad animale, seguirne lo sviluppo, conoscerne le leggi biologiche, dovesse anche significare trovarne facilmente *la causa;* invece questo della etiologia è il capitolo che meno si è avvantaggiato dall'applicazione della ricerca sperimentale. Accennerò brevemente alle tre teorie dominanti: la *embrionale*, la *parassitaria*, l'*irritativa*.

La *teoria embrionale*, del COHNHEIM e del DURANTE, che fa derivare tutti i tumori da elementi cellulari in eccesso, dislocati dai rapporti normali, non spiega il perchè del prodursi di un tumore. Nel campo dei tumori lo SCHWALBE considera due momenti etiologici: uno causale ed uno formale: la teoria dell'alterazione embrionale ci farebbe in ogni caso conoscere soltanto la genesi formale ma non ci dice niente di quella causale. In ogni caso andrebbe dimostrato se realmente nella genesi formale dei tumori si lasci sempre riscontrare un disturbo di sviluppo, e cioè se noi siamo autorizzati a supporre malformazione nella genesi formale di tutti i tumori. I dati di fatto su cui si fonda la dottrina del COHNHEIM sono

sempre progressivamente aumentati. È stato innanzi tutto dimostrato che durante lo sviluppo si producono elementi in eccesso. Il Roux, studiando negli embrioni di rane, trovò la presenza di blastomi isolati, che senza ulteriormente svilupparsi, restano in vicinanza del tubo midollare primitivo per un tempo molto lungo. La dimostrazione di germi aberranti, che hanno dato luogo a formazione di tessuti in sede loro impropria, è stata data da molti (Meyer, ecc.) Sappiamo che si può trovare del grasso nella cavità cranica; dei frammenti di capsule nel rene, nel fegato, nel legamento largo della donna, in vicinanza dell'epididimo. Ehrlich giustamente sostiene che nello straordinariamente complicato processo dello sviluppo fetale e postfetale, deve essere molto frequente il prodursi di germi aberrati. Sappiamo infatti che alcuni tumori dimostrano una certa preferenza di sede per quei punti dell'organismo, nei quali si ha una complicazione di tessuti durante lo sviluppo. Per es. i cancri cutanei sviluppano prevalentemente nella lingua, nelle labbra; quello dei genitali femminili, sopratutto nell'utero, dove esistono due formazioni di diversa origine embrionale; così il cancro del retto si sviluppa dove il tubo embrionale primitivo si incontra col foglietto esterno e per la stessa ragione i tumori dell'ombelico si trovano tappezzati dall'epitelio cilindrico intestinale, residuo del dotto onfalo-mesenterico. Di molti tumori (rábdomiomi, mixomi, encondromi...) sappiamo che hanno grandi somiglianze con i tessuti embrionali, mentre differiscono da quelli adulti. Non solo dunque possiamo ritenere dimostrata da una serie di ricerche dirette, la produzione di elementi in eccesso durante lo sviluppo, la persistenza di essi e la possibilità di uno sviluppo ulteriore; ma anche che da tali elementi possono svolgersi dei tumori. Però noi non siamo riusciti a provare che la deviazione di sviluppo rappresenti la genesi di tutti i tumori, ma anzi sappiamo esisterne un gran numero, per i quali il disturbo di sviluppo non è provato e non appare nemmeno probabile. Ribbert cercò di riparare alla unilateralità della teoria del Cohnheim, supponendo che non soltanto le distopie congenite, ma anche quelle acquisite nella vita adulta, potessero determinare formazione di tumori. Numerose esperienze di trapianti di tessuti normali in animali di uguale specie, hanno dimostrato che le cellule sviluppano in località estranee, non altrimenti che nel loro primitivo ambiente. Dunque noi abbiamo imparato con sicurezza che l'*istogenesi* di molti tumori va riferita a elementi embrionali sviluppati in eccesso, rimasti latenti e spostati in sedi non proprie; ma l'istogenesi non è l'etiologia e per questa nessun chiarimento ci viene dai fatti esposti.

La ipotesi di una origine parassitaria dei tumori, finora trova una smentita nei lavori stessi che vorrebbero suffragarla. Difatti, a parte che

per certi tumori, come per esempio il lipoma e l'osteoma, male si potrebbe sostenerne la genesi parassitaria, la varietà grandissima dei germi descritti dimostra che verisimilmente a nessuno di essi spetta il ruolo di agente etiologico. I virus filtrabili, i cocchi, i batteri, i protozoi, i funghi, gli acari, gli elminti..... sono stati tutti, volta a volta, imputati di avere originato dei tumori, dunque di essere l'agente etiologico di essi.

Ancora oggi chiarissimi sperimentatori come il Borrel, il Klemperer ed altri si schierano in sostegno della teoria parassitaria, ma, più che per forza dei fatti, perchè a loro sembra che con essa si chiariscano molti punti ancora oscuri della dottrina oncologica. Che cosa ci dice in proposito l'esperienza sui tumori degli animali? Sono state descritte è vero delle endemie cancerose o sarcomatose in alcuni allevamenti di topi e ratti, sono state osservate delle coincidenze strane di gabbie, i cui ospiti presentavano tumori con frequenza maggiore di quel che la media conosciuta consenta, ma la varietà di parassiti volta a volta incolpati, cambia, a parer mio, l'interpretazione da darsi al fatto.

I parassiti hanno agito come *stimolo* irritativo al prodursi del tumore. E qui è venuto il momento opportuno di intenderci sul significato di questo stimolo, tanto più che stimolo, irritazione, sono due vocaboli che spesso ricorrono nel capitolo dell'etiologia dei tumori. Sopratutto in virtù dell'esperienza clinica, rimane oggi assodato che irritazioni fisiche o chimiche, possono determinare l'apparire di un tumore. Ne sono esempi conosciutissimi i tumori consecutivi a trauma (cancro della mammella insorgente dopo un trauma, cancro dei fumatori, cancro della cistifellea nei calcolosi...); un'altra specie di irritazione fisica, cui può conseguire lo sviluppo di un carcinoma, è rappresentata dai raggi X, che applicati alla pelle troppo intensamente, determinano prima ustioni, poi ulcerazioni e su queste si sviluppa il cancro. Altro stimolo fisico è rappresentato dai raggi solari in individui particolarmente predisposti e cioè nei bambini affetti da *xeroderma pigmentosum*.

L'importanza degli stimoli chimici è dimostrata dall'insorgere relativamente frequente di tumori maligni, in quelli, che durevolmente vengono a contatto con determinate sostanze chimiche, sviluppandosi il tumore in quegli organi, che più sono soggetti allo stimolo della sostanza (cancro dello scroto nei lavoranti in paraffina; cancro della vescica nei lavoranti d'anilina... ecc.). Lo stimolo fisico e lo stimolo chimico rappresentano dunque certamente un coefficiente spesso forse necessario, allo svilupparsi del tumore, ma non hanno maggiore importanza di quella che spetti alla perfrigerazione nella genesi di una polmonite, o al trauma per la genesi di una tubercolosi ossea, per le quali il freddo ed il trauma rappresentano uno degli agenti causali

subordinati alla preesistenza del diplococco e del bacillo, che rappresentano l'agente etiologico indispensabile, senza il quale non si sarebbero prodotte nè la polmonite, nè la tubercolosi ossea.

Dei tumori, pei quali, almeno finora, non si può parlare di parassiti altro che, tutt'al più, come momenti di una causa complessa, l'agente chimico e fisico deve farsi risentire direttamente sulla cellula come stimolo irritativo, atto a promuoverne uno sviluppo illimitato, o pel permanere dello stimolo, o per modificazioni subìte nella sua natura e che le fanno deviare dalle normali leggi biologiche che regolano e limitano lo sviluppo.

Lo sviluppo, l'accrescimento normale, fisiologico, è limitato, armonico con la costruzione e la funzionalità di tutto l'organismo: limitati sono pure i processi di rigenerazione. Se, per es., si asporta un pezzo di fegato ad un animale, la quantità che se ne riforma è limitata e cioè uguale a quella asportata. Se si toglie un rene, l'altro si ipertrofizza, ma limitatamente ai bisogni della funzione. Che cosa è che dà lo stimolo al processo di sviluppo ed al processo simile della rigenerazione? Perchè il processo neoformativo si stabilisca in un tessuto adulto, bisogna che in esso si sia precedentemente stabilito un difetto, una mancanza; dunque è dal tessuto, che deve partire lo stimolo, il quale secondariamente induce alla riproduzione. Su che organi influisce questo stimolo? Verosimilmente sugli organi a secrezione interna, per i quali è accertata l'importanza capitale nella regolazione dell'accrescimento e dello sviluppo fisiologico (glandole sessuali, tiroide, ipofisi, epifisi...). Perchè ad esse non dovrebbe spettare anche la regolazione dei processi rigenerativi ?

Dal punto leso potrebbe partire lo stimolo, forse rappresentato dai processi catabolici dei tessuti amputati, atto ad influire su quelle secrezioni interne, che presiedono ai processi formativi. Dall'equilibrio della loro funzione sorge la regolazione della neoformazione (intesa in senso lato); prepondera invece lo stimolo formativo o manca l'influenza inibitrice, allora si giunge alle neoformazioni ipertrofiche, ai tumori.

L'importanza di alcuni organi, specialmente a secrezione interna, per l'accrescimento dei tumori sperimentali, è provata (milza, ghiandole sessuali, timo, tiroide): sono state dimostrate le molte analogie esistenti fra l'organismo gravido e l'organismo con neoplasia, ma è anche dimostrato quanta parte hanno le ghiandole a secrezione interna durante la gravidanza: non è dunque illazione arbitraria ammettere che ad esse spetti una funzione di primaria importanza nello accrescimento di un tumore. Ma la genesi di questo ? Secondo me essa permane incognita,

in quanto tutte le teorie che finora hanno creduto di diradarne il mistero sono riuscite a farci conoscere alcuni dei molti momenti causali concorrenti a promuovere l'accrescimento di un tumore; però questi stimoli formativi coadiuvano lo accrescimento, non determinano lo sviluppo iniziale di un tumore e questo è l'esponente di un radicale cambiamento nelle proprietà fondamentali biologiche di alcune cellule, cambiamento che può consistere nelle profonde modificazioni chimiche dei suoi costituenti, specialmente proteici. Forse un errore fondamentale della nostra concezione della cellula neoplasica, sta nel supporre che essa, avendo insita la capacità moltiplicativa, attui questa per stimoli intrinseci o endogeni, mentre invece molti fatti tendono a dimostrare che essa si esplica come reazione, risposta a stimoli adeguati, che a lei pervengono dall'esterno. Le esperienze del Loeb sulla partenogenesi ci insegnano che l'uovo, oltre che per l'azione dello spermatozoo, può moltiplicarsi per variazioni fisico-chimiche dell'ambiente e può in certi casi sviluppare anche per effetto di azione semplicemente meccanica, come quella di un leggero scotimento. Dunque ad azioni varie, segue un effetto uguale. Così per le cellule blastomatose noi possiamo ammettere che molteplici siano le cause irritative, che dànno luogo allo svilupparsi del tumore, naturalmente in rapporto con la disposizione dell'organismo, nel quale l'equilibrio di sviluppo, di stato e di funzione è mantenuto da funzioni antagoniste, che fanno sì, che ad un eccitamento segua una inibizione; ad una spinta, una limitazione. E se poco si sa del vero ufficio fisiologico delle ghiandole a secrezione interna, ciò deriva dal fatto che poco si conosce delle influenze alterne, reciproche, che l'una esercita sull'altra pel mantenimento dell'equilibrio organico. Ora se noi ammettiamo (come del resto abbiamo dimostrato), che alcuni organi possano avere una influenza ostacolante lo sviluppo degli elementi neoplasici, dobbiamo necessariamente supporre che altri organi possiedano la proprietà opposta e cioè favoriscano il loro sviluppo, regolando e fornendo quei principî chemomorfotici, necessari per l'accrescimento e la moltiplicazione. Per i tumori che derivano da germi embrionali, risulterebbe naturale questa maggiore distribuzione di principî chemomorfotici, rispondente ad una maggiore avidità.

Dalla applicazione delle nuove tecniche noi abbiamo tratto utili e copiose nozioni sulla biologia dei tumori maligni, sulla loro diagnosi, sulla possibilità di modificarne il decorso. Abbiamo acquistato la speranza di poterli guarire e con una disciplinata coordinazione di lavoro, si tende alla soluzione di altri problemi, quale quello dell'ereditarietà.